

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.015

冠心病患者血清胱抑素 C 水平与冠状动脉病变程度相关性分析*

王 俊^{1,2}, 王邦宁^{1△}, 王安才², 吴 明², 王德国²(1. 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230031; 2. 皖南医学院
附属弋矶山医院老年医学内科, 安徽芜湖 241001)

摘要:目的 观察肾功能正常的冠心病患者血清胱抑素 C 水平(Cys C)变化,探讨 Cys C 对冠状动脉病变严重程度的预测价值。方法 检测 316 例肾功能正常的冠心病患者及 102 例无冠心病者 Cys C 水平,从冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄程度、冠状动脉病变 Gensini 总评分三方面分析 Cys C 水平与冠心病之间的关系。结果 冠心病组 Cys C 水平较对照组升高 $[(1.24 \pm 0.32) \text{mg/L vs. } (1.12 \pm 0.27) \text{mg/L}, P < 0.01]$;多支病变组 Cys C 水平较单支病变组显著升高 $[(1.31 \pm 0.31) \text{mg/L vs. } (1.20 \pm 0.32) \text{mg/L}, P < 0.01]$;冠状动脉严重狭窄组 Cys C 水平较轻度狭窄组显著升高 $[(1.29 \pm 0.36) \text{mg/L vs. } (1.16 \pm 0.23) \text{mg/L}, P < 0.01]$,且冠心病患者 Cys C 与冠状动脉病变 Gensini 评分呈正相关 $(r=0.195, P < 0.01)$ 。结论 冠心病患者 Cys C 水平增高,且与冠状动脉病变程度呈正相关。血清 Cys C 水平对冠状动脉病变程度具有一定的预测价值。

关键词:冠心病;胱抑素 C;冠状动脉病变;Gensini 评分

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)04-0475-03

Relationship between serum cystatin C concentration and coronary lesions in patients with coronary heart disease*

Wang Jun^{1,2}, Wang Bangning^{1△}, Wang Ancai², Wu Ming², Wang Deguo²(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230031, China;
2. Department of Gerontology, the Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

Abstract: Objective To observe the changes of serum cystatin C(Cys C) in patients with coronary heart disease(CHD) and normal kidney function, and evaluate the predictive value of Cys C concentration on coronary arterial lesions. **Methods** Serum levels of Cys C were detected in 316 patients with coronary heart disease and normal renal function. The relationship between serum levels of Cys C and coronary heart disease was evaluated from three aspects; the number of diseased vessels, the severity of diseased vessels and the CHD Gensini scores. **Results** The Cys C level in CHD group was significantly higher than that of non-CHD group $[(1.24 \pm 0.32) \text{mg/L vs. } (1.12 \pm 0.27) \text{mg/L}, P < 0.01]$. Serum Cys C was significantly higher in the multi-vessel disease group than that of the single-vessel disease group $[(1.31 \pm 0.31) \text{mg/L vs. } (1.20 \pm 0.32) \text{mg/L}, P < 0.01]$. Serum Cys C was significantly higher in the severe coronary artery stenosis group than in the mild stenosis group $[(1.29 \pm 0.36) \text{mg/L vs. } (1.16 \pm 0.23) \text{mg/L}, P < 0.01]$. Cys C was positively correlated with the Gensini scores of coronary arterial lesion $(r=0.195, P < 0.01)$. **Conclusion** Cys C levels increased in patients with coronary heart disease and normal renal function. Cys C was positively correlated with the Gensini scores of coronary arterial lesion. Serum Cys C levels has certain predictive value on coronary arterial lesions in patients with CHD.

Key words: coronary disease; serum cystatin C; coronary arterial lesions; Gensini score

冠状动脉粥样硬化病变程度影响冠心病患者的预后。临床可通过有创或大型检查器械发现并评估患者冠状动脉严重程度。但临床上仍希望有一种简便、经济、可靠的血清学检测指标来初步筛查并预评估冠状动脉病变程度。胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)是评价肾小球滤过率的敏感指标之一^[1],可以检测早期肾功能损害。最近研究表明,Cys C 对于冠心病的预后具有预测价值^[2-4],Cys C 能否作为其血管病变严重程度的预测因子尚需进一步研究。本文通过对比检测 316 例肾功能正常的冠心病患者及 102 例无冠心病者血清 Cys C 水平,初步探讨其对冠状动脉病变严重程度的筛查及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2012 年 3 月在弋矶山医院住

院,且因临床表现及心电图检查疑诊心肌缺血并进行经皮冠状动脉造影检查患者。排除标准:合并有感染、自身免疫性疾病、代谢性疾病(糖尿病除外)、严重的慢性疾病(如恶性肿瘤、恶病质等)、肾小球滤过率(eGFR) $> 120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.72 \text{ m}^2)^{-1}$ 或小于 $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.72 \text{ m}^2)^{-1}$ 者(应用 MDRD 简化公式^[5]计算)、慢性肾病及使用激素等。经冠状动脉造影确诊冠心病的患者 316 例(至少 1 支冠状动脉狭窄大于或等于 50%),其中男 193 例,女 123 例,平均年龄 (64.35 ± 9.81) 岁。冠状动脉狭窄小于 50%的患者 102 例为对照组,其中男 44 例,女 58 例,平均年龄 (58.37 ± 9.60) 岁。

1.2 方法

1.2.1 Cys C 与生化指标检测 Cys C、空腹血糖(FBG)、胆

* 基金项目:安徽省自然科学基金(1208085QH156)。 作者简介:王俊(1973-),副主任医师,本科,主要从事冠心病诊断及治疗。

△ 通讯作者,E-mail:Wangbangning@medmail.com.cn。

固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐(Cr)等生化指标均使用全自动生化分析仪测定(日立 7600 型)。

1.2.2 冠状动脉狭窄病变评分方法 应用数字减影系统行选择性冠状动脉造影,采用 Gensini 评分^[5]对每支冠状动脉血管狭窄程度进行评分。左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉至少 1 支狭窄程度大于或等于 50%者为冠心病组,低于 50%为对照组。冠心病组依据冠状动脉病变累及数量分为单支病变组、双支病变组和多支病变组;依据病变冠状动脉狭窄程度分为轻度狭窄组(50%~<75%)和严重狭窄组(≥75%)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据处理,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,Gensini 评分采用秩和检验;计数资料以百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础资料的比较 两组的年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、血尿素水平、血尿酸水平、Cr 水平及 HDL-C 水平等差异有统计学意义($P < 0.05$);TC、TG 及 LDL-C 水平等差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 Cys C 水平及 Gensini 评分比较 冠心病组血清 Cys C 水平较对照组显著升高($P < 0.01$),冠心病组 Gensini 评分明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 冠心病组不同病变支数患者血清 Cys C 水平与 Gensini 评分的比较 冠状动脉单支病变、双支病变及多支病变 Gensini 评分显著增高,评分几乎成倍升高。双支病变组及多

支病变组 Cys C 水平显著高于对照组($P < 0.01$),且多支病变组较单支病变组显著升高($P < 0.01$),而单支病变组与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、3。

表 1 两组一般临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=102$)	冠心病组($n=316$)	<i>P</i>
吸烟史(%)	23.5	41.1	0.001
饮酒史(%)	25.5	38.0	0.021
高血压史(%)	53.9	77.2	0.000
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.37±9.60	64.35±9.81	0.000
尿素($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.45±1.54	5.85±1.80	0.043
Cr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	69.13±18.80	78.13±25.66	0.001
血尿酸($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	301.58±73.41	331.54±93.19	0.001
葡萄糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.44±1.28	5.68±1.96	0.247
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.79±0.75	3.86±0.98	0.471
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.45±0.89	1.39±0.72	0.479
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.07±0.32	0.96±0.26	0.002
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.19±0.87	2.41±0.99	0.252

表 2 两组血清 Cys C 水平与 Gensini 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组($n=102$)	冠心病组($n=316$)	<i>P</i>
Cys C (mg/L)	1.12±0.27	1.24±0.32	0.001
Gensini 评分(分)	1.24±2.14	28.31±30.14	0.000

表 3 冠心病组不同病变支数患者血清 Cys C 水平与 Gensini 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组($n=102$)	冠心病组($n=316$)		
		单支病变组($n=135$)	双支病变组($n=94$)	多支病变组($n=87$)
Cys C (mg/L)	1.12±0.27	1.20±0.32	1.24±0.32	1.31±0.31
Gensini 评分	1.24±2.14	13.04±15.57	24.48±21.48	56.16±35.83

2.4 冠心病组冠状动脉不同狭窄程度患者血清 Cys C 水平与 Gensini 评分的比较 冠状动脉重度狭窄组 Gensini 评分、Cys C 水平显著高于对照组及轻度狭窄组($P < 0.01$)。见表 2、4。

表 4 冠心病组冠状动脉不同狭窄程度患者血清 Cys C 水平与 Gensini 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组($n=102$)	冠心病组($n=316$)	
		轻度狭窄组($n=128$)	重度狭窄组($n=188$)
Cys C(mg/L)	1.12±0.27	1.16±0.23	1.29±0.36
Gensini 评分	1.24±2.14	6.85±4.17	42.93±31.44

2.5 血清 Cys C 与冠心病其他危险因素之间的相关性 经 Pearson 相关性分析显示,血清 Cys C 水平与冠状动脉病变 Gensini 评分呈正相关($r=0.195$, $P < 0.01$),与年龄、尿素氮、Cr 及血尿酸水平呈正相关(r 分别为 0.421、0.422、0.643、0.468, $P < 0.01$);与血糖及血脂水平未见明显相关性($P > 0.05$)。

2.6 不同 Cys C 分组患者冠状动脉狭窄程度比较 比较不同水平 Cys C 的冠状动脉病变程度发现,Q2、Q3、Q4 组 Gensini 评分高于 Q1 组($P < 0.01$)。进一步分析四组的病变支数及狭窄程度差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Q4 组患者多支病变及严重狭窄显著高于 Q1 组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 按照血清 Cys C 水平 4 等分后与冠状动脉病变程度的关系

项目	Q1 组(<1.01 mg/L)	Q2 组(1.01~<1.15 mg/L)	Q3 组(1.15~<1.33 mg/L)	Q4 组(≥1.33 mg/L)	<i>P</i>
Gensini 积分($\bar{x} \pm s$)	11.60±17.87	24.83±31.93	22.33±26.92	27.77±32.99	<0.05
病变支数[n (%)]					<0.05
单支	32(7.7)	39(9.3)	31(7.7)	33(7.9)	

续表 5 按照血清 Cys C 水平 4 等分后与冠状动脉病变程度的关系

项目	Q1 组(<1.01 mg/L)	Q2 组(1.01~<1.15 mg/L)	Q3 组(1.15~<1.33 mg/L)	Q4 组(≥1.33 mg/L)	P
双支	22(5.0)	19(4.5)	27(6.5)	27(6.5)	
多支	8(1.9)	25(6.0)	24(5.7)	30(7.2)	
狭窄程度分级[n(%)]					<0.05
一级(50%~<75%)	33(7.9)	36(8.6)	33(7.9)	26(6.2)	
二级(75%~<90%)	9(2.2)	13(3.1)	13(3.1)	12(2.9)	
三级(90%~99%)	14(3.3)	20(4.8)	27(6.5)	39(9.3)	
四级(100%)	5(1.2)	14(3.3)	9(2.2)	13(3.1)	

3 讨 论

Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂中的一员, Cys C 及其片段调节炎症过程, 参与动脉粥样硬化斑块的病理生理发展进程^[6]。因此 Cys C 可能与动脉粥样硬化、冠心病及其严重程度密切相关。

尽管基础研究认为 Cys C 对抗组织蛋白酶 S 及 K 的活性, 减少血管基质降解及血管重构, 延缓动脉粥样硬化的发生与发展^[7]。但有关临床冠心病患者血清 Cys C 水平的研究报道存在明显的差异。李国栋等^[8]对 224 例进行冠状动脉造影的患者进行回顾性分析, 结果发现冠心病组患者血清 Cys C 水平显著低于健康对照组, 而郭守玉等^[9]发现冠心病组 Cys C 水平较非冠心病组升高。本研究结果显示冠心病患者 Cys C 水平明显高于非冠心病患者。造成不同研究结果差异的原因可能是研究对象间异质性或者入选患者的疾病发展阶段不同。

早期有研究显示冠心病心血管死亡与患者年龄、糖尿病、病变血管数、Cys C、脑钠肽及 C 反应蛋白有关, 与 Cr 水平无相关性, Cys C 水平增高的冠心病患者心源性死亡率增高^[3], 高 Cys C 水平冠心病患者是低水平患者死亡率的 3.87 倍。除传统的危险因素外, 高 Cys C 水平可作为判断肾功能正常患者潜在的心血管危险的预测因子。Koenig 等^[10]对冠心病患者进行随访发现, Cys C 水平升高可作为心血管事件复发的预测因素, 而 Cr、Cr 清除率与心血管事件无关。因此, Cys C 水平可作为独立于肾功能外的冠心病预后判定依据。这可能与 Cys C 参与动脉硬化及炎症的病理生理过程有关。

冠心病患者血 Cys C 水平升高, Cys C 水平能否反映冠状动脉严重程度需进一步研究。Batra 等^[11]发现 Cys C 水平高的患者冠状动脉三支病变者多, 孙磊等^[12]也发现无病变组、单支病变组、双支病变组和多支病变组的 Cys C 水平依次升高。本研究结果显示单支病变组 Cys C 水平较对照组轻度升高, 但差异无显著性, 而双支病变组及多支病变组 Cys C 水平则显著高于对照组; 双支病变组及多支病变组 Cys C 水平显著高于单支病变组, 而多支病变组 Cys C 水平显著高于双支组。这一研究结果说明 Cys C 在一定程度上能够反映冠状动脉病变支数。本研究结果还发现轻度冠状动脉狭窄组 Cys C 水平无明显升高, 而重度狭窄组 Cys C 水平显著升高, 且重度狭窄组 Cys C 水平显著高于轻度狭窄组。Cys C 在冠状动脉病变血管狭窄大于或等于 75% 时明显升高, 可能为临床医生对患者是否需行血管重建的评估提供一定参考, 在肾功能正常冠心病患者中可能作为一种初步的筛选指标。

冠状动脉造影 Gensini 评分^[5]是对冠状动脉病变程度评

估的一种非常有效的经典方法, 在积分评估系统中兼顾到冠状动脉狭窄的部位和程度, 冠状动脉病变越严重, Gensini 评分越高。从本研究结果中可以看出, 冠心病组 Gensini 评分较对照组明显升高, 且随着冠状动脉病变支数及狭窄程度的增加, Gensini 评分增加。而且血清 Cys C 水平与冠状动脉病变 Gensini 评分呈正相关($r=0.195, P<0.01$)。

将 Cys C 水平进行 4 等分后分析发现, 高 Cys C 水平的冠心病患者(≥1.33 mg/L)多支病变及重度血管狭窄显著高于低 Cys C 水平者(<1.01mg/L)。提示在肾功能正常的冠心病患者中, Cys C 水平明显升高者严重冠状动脉病变可能性大。推测其原因和严重炎症反应及复杂性的动脉粥样硬化有关。

综上所述, 本研究显示冠心病患者 Cys C 水平升高, 严重冠状动脉病变者 Cys C 水平升高更明显, Cys C 水平与冠状动脉病变程度呈正相关性, 对冠状动脉病变严重程度具有一定的预测价值。测定冠心病患者 Cys C 水平有利于临床医生对冠心病患者进行风险评估, Cys C 可作为冠心病患者一种经济、方便的初步判断辅助指标。

参考文献:

- [1] Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(3):493-501.
- [2] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study[J]. Circulation, 2007, 115(2):173-179.
- [3] Keller T, Messow CM, Lubos E, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the Athero Gene study[J]. Eur Heart J, 2009, 30(3):314-320.
- [4] Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(5):602-609.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(6):605-606. (下转第 481 页)

荐的癌症筛查年龄为 50 岁可能有些晚。(2)经济及教育水平落后,以及维吾尔族民族传统、宗教信仰等因素导致患者不愿接受结肠镜检查,造成就诊时间晚,分期偏晚,手术根治率低。(3)维吾尔族直肠癌病理组织恶性程度高,预后差。(4)两民族生物遗传特性可能不同。p53 是一种抑癌基因,p53 基因的突变与肿瘤的发生、发展有关,可应用于肿瘤的临床基因诊断及对结直肠癌预后的判定。新疆维吾尔族结直肠癌人群 p53 蛋白的表达率高于汉族人群^[7],考虑维吾尔族直肠癌患者预后差可能与此有关。

综上所述,与汉族直肠癌相比,维吾尔族直肠癌患者具有发病低龄化、就诊晚、组织分化差、侵袭性强、分期晚、预后差的特点,因为无法严格均衡混杂因素,本研究可靠性需加大样本量进一步研究肯定。

参考文献:

[1] 陈万青,张思维,郑荣寿,等.中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2013,22(1):2-12.

[2] 万德森.结直肠癌流行病学与预防[J].中国中西医结合外科杂志,2011,17(1):3-7.

[3] 朱晓燕,邱杰,赖小军.新疆肿瘤医院 10 年住院病人恶性肿瘤分布特征[J].中国肿瘤,2004,13(11):712-714.

[4] Nelson RL,Dollear T,Freels S,et al.The relation of age,race,and gender to the subsite location of colorectal carcinoma[J].Cancer,1997,80(2):193-197.

[5] Brenner H,Hoffmeister M,Arndt V,et al.Gender differences in colorectal cancer:implications for age at initiation of screening[J].Br J Cancer,2007,96(10):828-831.

[6] 陈辰,房静远.饮食因素影响结直肠癌发生的研究进展[J].中华医学杂志,2014,94(26):2069-2072.

[7] 买买提艾力·吾马尔,沈宝茵,黄琼,等.新疆维吾尔族与汉族结直肠癌组织 p53 表达的差异[J].临床与实验病理学杂志,2004,20(4):416-418.

[8] Larsson SC,Rutegard J,Bergkvist L,et al.Physical activity,obesity,and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men[J].Eur J Cancer,2006,42(15):2590-2597.

[9] 李明,顾晋.中国结直肠癌 20 年来发病模式的变化趋势[J].中华胃肠外科杂志,2004,7(3):214-217.

[10] Kathryn AM,Claire FS,Jennifer LM,et al.Is race/ethnicity related to the presence or severity of pain in colorectal and lung cancer[J].J Pain Sym Manag,2014,24(14):187-190.

[11] Akram Y,Hai-Jiang W,Azmat R,et al.Clinical features and prognosis in colorectal cancer patients with different ethnicities in Northwest China[J].World J Gastroenterol,2013,19(41):7183-7188.

[12] Ward E,Jemal A,Cokkinides V,et al.Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status[J].CA Cancer J Clin,2004,54(1):78-93.

[13] Freeman HP.Commentary on the meaning of race in science and society[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2003,12(3):232-236.

[14] Wudel LJ,Chapman WC,Shyr Y,et al.Disparate outcomes in patients with colorectal cancer:effect of race on long-term survival[J].Arch Surg,2002,137(6):550-554.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2014-11-10)

(上接第 477 页)

[6] Choe JY,Park SH,Kim SK.Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J].J Korean Med Sci,2010,25(1):42-48.

[7] Eva B,Fong T,Anders G,et al.Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice[J].Atherosclerosis,2005,180(1):45-53.

[8] 李国栋,李凌,赵晓燕.冠心病患者血清胱抑素 C、尿酸、血浆脂蛋白(a)水平的变化及其临床意义[J].实用医学杂志,2011,27(4):615-617.

[9] 郭守玉,龙明智.冠心病患者胱抑素 C 水平与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性[J].检验医学与临床,2012,9(4):385-388.

[10] Koenig W,Twardella D,Brenner H,et al.Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate[J].Clin Chem,2005,51(2):321-327.

[11] Batra A,Kapoor A,Sharma RK,et al.Association of plasma cystatin C levels with angiographically documented coronary artery disease in patients of Indian origin[J].J Cardiol,2012,59(2):182-189.

[12] 孙磊,杨志健,贾恩志.肾功能正常的冠心病患者血清胱抑素 C、肌酐、尿素氮水平及其临床意义[J].实用临床医学杂志,2011,15(21):8-11.

(收稿日期:2014-09-08 修回日期:2014-10-03)